

TRAITE DE OPERATION EN MATIERE BREVETS

EO/US
PCT/FR00/02122

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
US Department of Commerce
United States Patent and Trademark
Office, PCT
2011 South Clark Place Room
CP2/5C24
Arlington, VA 22202
ETATS-UNIS D'AMERIQUE
en sa qualité d'office élu

Date d'expédition 25 janvier 2001 (25.01.01)	
Demande internationale no: PCT/FR00/02122	Référence du dossier du déposant ou du mandataire: CP/AC 59.828
Date du dépôt international: 21 juillet 2000 (21.07.00)	Date de priorité: 21 juillet 1999 (21.07.99)
Déposant: VIAL, Henri etc	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:

☒ dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:
16 novembre 2000 (16.11.00)

☐ dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection ☒ a été faite
☐ n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI 34, chemin des Colombettes 1211 Genève 20, Suisse no de télécopieur: (41-22) 740.14.35	Fonctionnaire autorisé: J. Zahra no de téléphone: (41-22) 338.83.38
--	---

Expéditeur: L'ADMINISTRATION CHARGÉE DE
L'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

Destinataire:

PEAUCELLE, Chantal
CABINET ARMENGAUD AINE
3 Avenue Bugeaud
F - 75116 Paris
FRANCE

PCT

**NOTIFICATION DE TRANSMISSION DU
RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE
INTERNATIONAL**
(règle 71.1 du PCT)

Date d'expédition
(jour/mois/année) 10.12.2001

Référence du dossier du déposant ou du mandataire
CP/AC 59.828-1177

NOTIFICATION IMPORTANTE

Demande internationale No.
PCT/FR00/02122

Date du dépôt international (jour/mois/année)
21/07/2000

Date de priorité (jour/mois/année)
21/07/1999

Déposant
CENTRE NATIONALE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

1. Il est notifié au déposant que l'administration chargée de l'examen préliminaire international a établi le rapport d'examen préliminaire international pour la demande internationale et le lui transmet ci-joint, accompagné, le cas échéant, de ces annexes.
2. Une copie du présent rapport et, le cas échéant, de ses annexes est transmise au Bureau international pour communication à tous les offices élus.
3. Si tel ou tel office élu l'exige, le Bureau international établira une traduction en langue anglaise du rapport (à l'exclusion des annexes de celui-ci) et la transmettra aux offices intéressés.


4. RAPPEL

Pour aborder la phase nationale auprès de chaque office élu, le déposant doit accomplir certains actes (dépôt de traduction et paiement des taxes nationales) dans le délai de 30 mois à compter de la date de priorité (ou plus tard pour ce qui concerne certains offices) (article 39.1) (voir aussi le rappel envoyé par le Bureau international dans le formulaire PCT/IB/301).

Lorsqu'une traduction de la demande internationale doit être remise à un office élu, elle doit comporter la traduction de toute annexe du rapport d'examen préliminaire international. Il appartient au déposant d'établir la traduction en question et de la remettre directement à chaque office élu intéressé.

Pour plus de précisions en ce qui concerne les délais applicables et les exigences des offices élus, voir le Volume II du Guide du déposant du PCT.

Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international

 Office européen des brevets
D-80298 Munich
Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d
Fax: +49 89 2399 - 4465

Fonctionnaire autorisé

Roche, S

Tél. +49 89 2399-8031





TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL

(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire CP/AC 59.828-1177		POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/02122	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21/07/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 21/07/1999	
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB C07C211/09			
Déposant CENTRE NATIONALE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE			
1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36. 2. Ce RAPPORT comprend 5 feuilles, y compris la présente feuille de couverture. <input checked="" type="checkbox"/> Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT). Ces annexes comprennent 14 feuilles.			
3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants: <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Base du rapport II <input type="checkbox"/> Priorité III <input type="checkbox"/> Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle IV <input type="checkbox"/> Absence d'unité de l'invention V <input checked="" type="checkbox"/> Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration VI <input type="checkbox"/> Certains documents cités VII <input type="checkbox"/> Irrégularités dans la demande internationale VIII <input checked="" type="checkbox"/> Observations relatives à la demande internationale 			
Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 16/11/2000		Date d'achèvement du présent rapport 10.12.2001	
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465		Fonctionnaire autorisé Kurlandczyk, A N° de téléphone +49 89 2399 8332 	

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02122

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1,3-60	version initiale		
2	reçue(s) le	30/10/2001	avec la lettre du 30/10/2001

Revendications, N°:

22,23	version initiale		
1-21	reçue(s) le	30/10/2001	avec la lettre du 30/10/2001

Dessins, feuilles:

1/6-6/6	version initiale
---------	------------------

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/02122

- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffirable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
☐ des revendications, n°s :
☐ des dessins, feuilles :

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 1-21 Non : Revendications
Activité inventive	Oui : Revendications 1-21 Non : Revendications
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-21 Non : Revendications

2. Citations et explications
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

**RAPPORT D'EXAMEN
PRELIMINAIRE INTERNATIONAL - FEUILLE SEPARÉE**

Demande internationale n° PCT/FR00/02122

Concernant I point I

Base du rapport

Les pièces suivantes de la demande **servent de fondement à l'examen**:

Dans la version pour les Etats contractants:

AT BE CH DE DK ES FI FR GB GR IT IE LI LU MC NL PT SE

Description, pages:

1,3-60	version initiale			
2	reçue(s) le	30/10/2001	avec la lettre du	30/10/2001

Revendications, N°:

22,23	version initiale			
1-21	reçue(s) le	30/10/2001	avec la lettre du	30/10/2001

Dessins, feuilles:

1/6-6/6	version initiale
---------	------------------

Concernant le point V

Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

D3: US-A-3 131 220 (CH. L. ZIRKLE) 28 avril 1964 (1964-04-28)

D4: FR-A-2 751 967 (Virbac SA)

D6: F. LOPEZ-CALAHORRA ET AL.: 'Use of 3,3'-polymethylene-bridged thazolium salts plus bases as catalysts of benzoin condensation and its mechanistic implications: Proposal of a new mechanism in aprotic conditions' HETEROCYCLES, vol. 37, no. 3, 1994, pages 1570-1597, XP002141688

1. L'objet de la revendication 1, qui a été limité au vu du document D3 est nouveau. Il en est de même de l'objet de la revendication 14 qui a été délimité au vu du document D6.

L'objet de la présente invention est de fournir des précurseurs de drogues à effet anti-paludiques. Les solutions de ce problème sont les composés de formule (I) utilisés dans le procédé selon la revendication 20 ainsi que les composés nouveaux de formule (I)-(VI) selon les revendications 1-14 ainsi que leurs procédés de préparation selon les revendications 15-18 et les compositions selon les revendications 19 et 21.

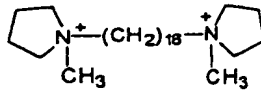
Ces solutions ne sont pas suggérées par l'état de la technique disponible et en particulier par le document D4 qui concerne le même problème technique.

En conséquence les présentes revendications 1-21 satisfont aux exigences des Art 33(2) et (3) PCT.

Concernant le point VIII

La description ne concorde pas avec les revendications, comme l'exige la règle 5.1 a) iii) PCT.

présentent une structure de type bis-ammonium quaternaire avec un bras espaceur, l'un des composés les plus étudiés étant constitué par le 1,16-hexadécaméthylène bis-(N-méthylpyrrolidinium), répondant à la formule



Ce composé sera appelé ci-après G25 (brevet FR 2 751 967).

Si de tels composés présentent un intérêt considérable compte tenu des guérisons qu'ils entraînent *in vivo*, sans rechutes, il s'avère toutefois que leur activité par voie orale est inférieure par un facteur d'au moins 100 à celle observée par voie intramusculaire.

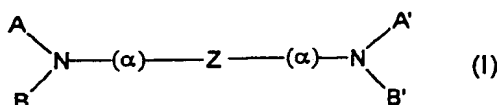
La poursuite des travaux des inventeurs pour rechercher de nouveaux composés présentant une efficacité accrue lorsqu'on les administre par voie orale les a conduits à étudier une stratégie basée sur l'élaboration de prodrogues neutres, *a priori* plus facilement absorbables, capables de générer *in vivo* la drogue active qui se présente sous forme ionisée.

De manière surprenante, ces travaux ont permis de développer des prodrogues de sels de bis-ammonium quaternaire de grande efficacité, dotées d'une activité anti-parasitaire élevée, aisément absorbables, générant *in vivo* des drogues actives dont la biodisponibilité est élevée.

L'invention vise donc à fournir de nouveaux dérivés neutres, à activité antipaludique élevée, administrables aussi par voie orale, ainsi que des métabolites ionisés générés *in vivo*.

REVENDECATIONS

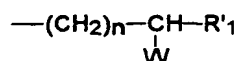
1/ Précurseurs de drogues à effet anti-paludique, caractérisés en ce qu'il s'agit de sels de bis-ammonium quaternaire et qu'ils répondent à la formule générale (I)



dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule



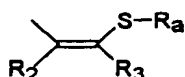
où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy) ; et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosyloxy $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$, mésityloxy $\text{CH}_3\text{-SO}_3$, $\text{CF}_3\text{-SO}_3$, $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$,

. soit un groupe A₂ qui représente un radical formyle -CHO,

- B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit respectivement les groupes B_1 et B'_1 , si A et A' représentent respectivement A_1 et A'_1 , B_1 et B'_1 représentant un groupe R_1 qui présente la même définition que R'_1 ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

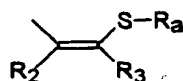
. soit respectivement les groupes B_2 et B'_2 , si A et A' représentent A_2 , B_2 ou B'_2 étant le groupe R_1 tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule



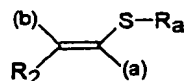
dans lequel $-Ra$ représente un groupe $RS-$ ou $RCO-$, où R est un radical alkyle en C1 à C5, le cas échéant substitué par un groupe amino et/ou un groupe $-COOH$ ou $COOM$, où M est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe $-COOH$ ou $-COOM$; ou un groupe $-CH_2$ -hétérocycle saturé, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ; R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe $-CH_2-COO$ -alkyl (C1 à C5); et R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par $-OH$, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou encore R_2 et R_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ;

- α représente

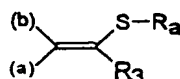
. soit une simple liaison, lorsque A et A' représentent A_1 et A'_1 ; ou lorsque A et A' représentent A_2 , c'est-à-dire un groupe $-CHO$, et B_2 et B'_2 représentent



soit, lorsque A et A' représentent un groupe -CHO et B₂ et B'₂ représentent R₁, un groupement de formule,



ou un groupement de formule



dans lesquels (a) représente une liaison vers Z et (b) une liaison vers l'atome d'azote.

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, sous réserve que R'₁ ne représente pas H ou un radical alkyle en C1 ou C2, lorsque n = 3 ou 4, R₁ représente un radical alkyle en C1 à C4 et Z représente un radical alkyle en C6 à C10.

2/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit d'haloalkylamines, répondant à la formule générale (II)



64

dans laquelle R_1 , R'_1 , W , n et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

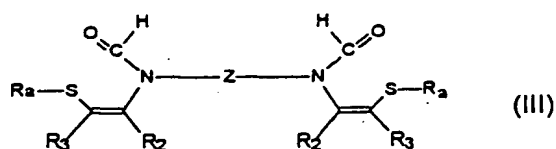
3/ Précurseurs selon la revendication 2, caractérisés en ce que Z représente un groupe $-(CH_2)_{16}-$.

4/ Précurseurs selon la revendication 2 ou 3, caractérisés en ce que R_1 est un radical méthyle.

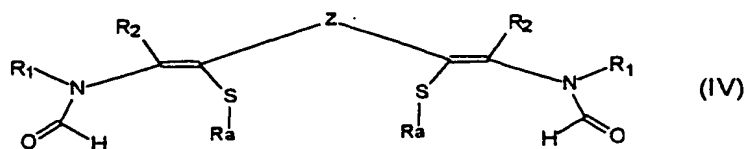
5/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 4, caractérisés en ce que R_1 est un radical méthyle et R'_1 est soit un atome d'hydrogène, soit un radical méthyle, et W est un atome de chlore.

6/ Précurseurs selon l'une quelconque des revendications 2 à 5, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(5-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine, ou le chlorhydrate du N, N'-diméthyl-N,N'-(4-chloropentyl)-1,16-hexadécanediamine.

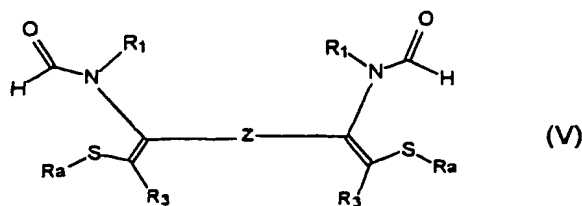
7/ Précurseurs selon la revendication 1, caractérisés en ce qu'il s'agit de précurseurs de thiazolium répondant à la formule générale (III).



ou à la formule générale (IV)



ou à la formule générale (V)



dans laquelle R_a , R_1 , R_2 , et Z sont tels que définis dans la revendication 1.

8/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule III dans laquelle R_a représente un radical RCO-.

9/ Précurseurs selon la revendication 8, caractérisés en ce qu'il sont choisis parmi le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-thiobenzoyl-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N'-diformyl-N,N'-di [1-méthyl-2-S-(p-diéthylaminométhylphényl-carboxy)thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-S-(p-morpholino-méthylphényl carboxy)-thio-4-méthoxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, et le N,N'-diformyl-N,N'-di [1-méthyl-2-S -thiobenzoyl-4- méthoxybut-1-ényl]-1, 16-diaminohexadécane.

10/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce que R_a représente RS-.

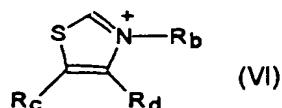
11/ Précurseurs selon la revendication 10, caractérisés en ce qu'ils sont choisis parmi le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-tétrahydrofurfuryl-méthylthio-4-hydroxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyl-dithio-4- hydroxybut-1-ényl]-1, 12-diaminododécane, le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-

benzyl-dithio- 4-hydroxybut-1- ényl]-1, 12 diaminododécane, le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-4-méthoxybut-1- ényl]-1, 12-diaminododécane, et le N,N'-diformyl-N,N'-di[1-méthyl-2-propyldithio-éthényl] -1,12-diaminododécane.

12/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule IV et sont choisis parmi le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca- 2,16-diène, le 2,17-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-3,16-S-thio-p-méthoxybenzoyl-6,13-dioxaoctadéca- 2,16- diène, le 3,18 (N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle (TE12), le 3,18-(N,N'- diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-4,17-S-thiobenzoyl-eicosa-3,17-diènedioate d'éthyle.

13/ Précurseurs selon la revendication 7, caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule (V) et sont choisis parmi le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-diméthyl)diamino-1,16-S-thiobenzoyl-hexadéca-1,15-diène, le 2,15-(N,N'-diformyl-N,N'-dibenzyl)diamino-1,16-S-thio-benzoyl-hexadéca-1,15-diène.

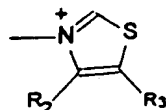
14/ Les dérivés cyclisés correspondant aux précurseurs de thiazolium de formule générale (VI)



dans laquelle

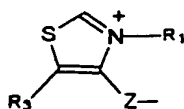
R_b représente R_1 ou T , T représentant le groupe de formule :

67

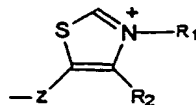


sous réserve que Z ne représente pas un radical alkyle en C1 à C8, lorsque R_c , R_d , R_1 et R_2 représentent un radical méthyle.

R_d représente R_2 ou P, P représentant le groupe de formule



R_c représente R_3 ou U, U représentant le groupe de formule



R_1 , R_2 , R_3 et Z étant tels que définis dans la revendication 1,

étant entendu que $R_b = T$ si $R_c = R_3$ et $R_d = R_2$; $R_d = P$ si $R_c = R_3$ et $R_b = R_1$; et $R_c = U$, si $R_b = R_1$ et $R_d = R_2$.

15/ Procédé d'obtention de précurseurs de thiazolium de formule générale (III) à (IV) selon la revendication 7, caractérisé en ce qu'il comprend la réaction en milieu basique d'un dérivé de thiazole de formule (VI).

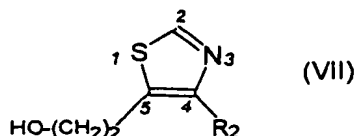
16/ Procédé selon la revendication 15, caractérisé en ce que pour obtenir les composés dans lesquels $R_a = RCO-$, on fait réagir un dérivé de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé $RCOR'$, où R est tel que défini dans la revendication 1 et R' est un atome d'halogène, et pour obtenir les composés

dans lesquels $R_2 = RS-$, on fait réagir lesdits dérivés de thiazolium de formule (VI) avec un dérivé de thiosulfate RS_2O_3Na .

17/ Procédé selon la revendication 15 ou 16, caractérisé en ce que

- pour obtenir les composés de formule (III) on fait réagir un dérivé de thiazole convenablement substitué avec un dihalogénure d'alkyle, à reflux dans un solvant organique, l'ouverture du cycle thiazolium se faisant ensuite en milieu basique, et par action soit de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$,

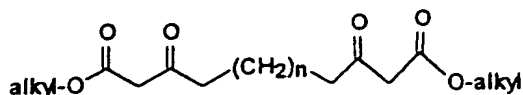
- pour obtenir les composés de formule IV, qui comportent un oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un dérivé de thiazole de formule générale (VII)



avec un dihalogénure d'alcane, en milieu basique, puis l'addition de R_1X , le milieu réactionnel étant avantageusement porté à reflux dans un solvant organique, notamment alcoolique comme l'éthanol, pendant une durée suffisante pour obtenir la quaternisation de l'atome d'azote du thiazole par fixation de R_1 , l'ouverture du cycle thiazolium étant obtenue ensuite en milieu basique, puis par action soit de $R-COCl$, soit de $R-S_2O_3Na$,

- pour obtenir les composés de formule (IV) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on synthétise tout d'abord un composé de structure

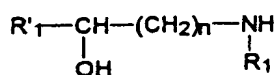
69



par réaction d'un acétoacétate d'alkyle avec NaH, suivie d'une alkylation, puis de l'addition d'un dihalogénoalcane, le composé obtenu étant ensuite dibromé, puis additionné de thioformamide et, après reflux plusieurs jours, de R_1X , ce qui conduit, après un nouveau reflux pendant plusieurs jours, à un thiazolium dont l'ouverture est ensuite réalisée en milieu basique, puis action de $R\text{-COCl}$ ou de $R\text{-S}_2\text{O}_3\text{Na}$.

- pour obtenir les composés de formule (V) ne comportant pas d'oxygène dans la chaîne Z , on fait réagir un composé $Z(\text{CO-CH}_2\text{X})_2$ avec CH(=S)NH_2 , puis on ajoute R_1X , l'ouverture du cycle thiazolium étant ensuite réalisée en milieu basique, puis en ajoutant $R\text{-COCl}$ ou $R\text{-S}_2\text{O}_3\text{Na}$.

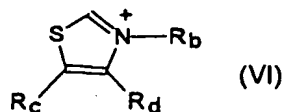
18/ Procédé d'obtention d'haloalkylamines selon la revendication 1, caractérisé en ce qu'il comprend l'alkylation d'un aminoalcool de formule :



par un α, ω -dihalogénure d'alkyle $X\text{-Z-X}$, ce qui conduit à un bis-aminoalcool traité par un composé capable de libérer le groupe W.

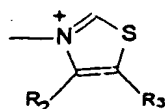
19/ Compositions pharmaceutiques, caractérisées en ce qu'elles renferment une quantité efficace d'au moins un précurseur tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 13, ou au moins un dérivé cyclisé correspondant aux précurseurs de thiazolium de formule générale (VI) :

70



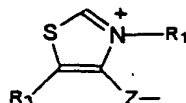
dans laquelle

$\underline{R_b}$ représente $\underline{R_1}$ ou \underline{T} , \underline{T} représentant le groupe de formule :

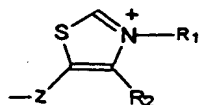


sous réserve que \underline{Z} ne représente pas un radical alkyle en C1 à C8, lorsque $\underline{R_c}$, $\underline{R_d}$, $\underline{R_1}$ et $\underline{R_2}$ représentent un radical méthyle.

$\underline{R_d}$ représente $\underline{R_2}$ ou \underline{P} , \underline{P} représentant le groupe de formule



$\underline{R_c}$ représente $\underline{R_3}$ ou \underline{U} , \underline{U} représentant le groupe de formule

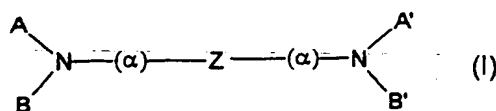


$\underline{R_1}$, $\underline{R_2}$, $\underline{R_3}$ et \underline{Z} étant tels que définis dans la revendication 1,

étant entendu que $\underline{R_b} = \underline{T}$ si $\underline{R_c} = \underline{R_3}$ et $\underline{R_d} = \underline{R_2}$; $\underline{R_d} = \underline{P}$ si $\underline{R_c} = \underline{R_3}$ et $\underline{R_b} = \underline{R_1}$; et $\underline{R_c} = \underline{U}$, si $\underline{R_b} = \underline{R_1}$ et $\underline{R_d} = \underline{R_2}$.

en association avec un véhicule pharmaceutiquement inerte.

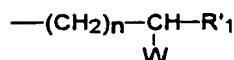
20/ Utilisation pour la fabrication de médicaments pour le traitement des maladies infectieuses, en particulier du paludisme ou des babésioses chez l'homme ou l'animal, de sels de bis-ammonium quaternaire de formule générale I



dans laquelle

- A et A' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit, respectivement, un groupe A₁ et A'₁ de formule



où n est un entier de 2 à 4 ; R'₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, éventuellement substitué par un radical aryle (notamment un radical phényle), un hydroxy, un alkoxy, dans lequel le radical alkyle comprend de 1 à 5 C, ou aryloxy (notamment phénoxy) ; et W représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le brome ou l'iode, ou un groupe nucléofuge, comme le radical tosyloxy $\text{CH}_3\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$, mésityloxy $\text{CH}_3\text{-SO}_3$, $\text{CF}_3\text{-SO}_3$, $\text{NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-SO}_3$,

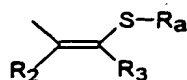
. soit un groupe A₂ qui représente un radical formyle -CHO,

- B et B' sont identiques ou différents l'un de l'autre et représentent

. soit respectivement les groupes B₁ et B'₁, si A et A' représentent respectivement A₁ et A'₁, B₁ et B'₁

représentant un groupe R_1 qui présente la même définition que R'_1 ci-dessus, mais ne peut pas être un atome d'hydrogène,

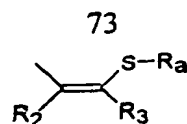
soit respectivement les groupes B_2 et B'_2 , si A et A' représentent A_2 , B_2 ou B'_2 étant le groupe R_1 tel que défini ci-dessus, ou un groupement de formule



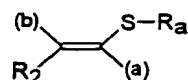
dans lequel $-R_a$ représente un groupe $RS-$ ou $RCO-$, où R est un radical alkyle en C1 à C5, le cas échéant substitué par un groupe amino et/ou un groupe $-COOH$ ou $COOM$, où M est un alkyle en C1 à C3 ; un radical phényle ou benzyle, dans lequel le radical phényle est le cas échéant substitué par au moins un radical alkyle ou alcoxy en C1 à C5, ceux-ci étant éventuellement substitués par un groupe amino, ou par un hétérocycle azoté ou oxygéné, un groupe $-COOH$ ou $-COOM$; ou un groupe $-CH_2$ -hétérocycle saturé, à 5 ou 6 éléments, azoté et/ou oxygéné ; R_2 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C1 à C5, ou un groupe $-CH_2-COO$ -alkyl(C1 à C5); et R_3 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou alkényle en C1 à C5, le cas échéant substitué par $-OH$, un groupement phosphate, un radical alkoxy, dans lequel le radical alkyle est en C1 à C3, ou aryloxy; ou un groupe alkyl (ou aryl) carbonyloxy; ou encore R_2 et R_3 forment ensemble un cycle à 5 ou 6 atomes de carbone ;

- α représente

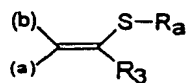
soit une simple liaison, lorsque A et A' représentent A_1 et A'_1 : ou lorsque A et A' représentent A_2 , c'est-à-dire un groupe $-CHO$, et B_2 et B'_2 représentent



soit, lorsque A et A' représentent un groupe -CHO et B₂ et B'₂ représentent R₁, un groupement de formule :



ou un groupement de formule :



dans lesquels (a) représente une liaison vers Z et (b) une liaison vers l'atome d'azote.

- Z représente un radical alkyle en C6 à C21, le cas échéant avec insertion d'une ou de plusieurs liaisons multiples, et/ou d'un ou plusieurs hétéroatomes O et/ou S, et/ou d'un ou de plusieurs cycles aromatiques, et les sels pharmaceutiquement acceptables de ces composés, sous réserve que R'₁ ne représente pas H ou un radical alkyle en C1 ou C2, lorsque n = 3 ou 4, R₁ représente un radical alkyle en C1 à C4 et Z représente un radical alkyle en C6 à C10.

21/ Compositions pharmaceutiques selon la revendication 19, ou médicaments fabriqués selon la revendication 20, caractérisés en ce qu'ils sont administrables par voie orale, par voie injectable, ou encore par voie rectale.

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire CP/AC 59.828	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/ 02122	Date du dépôt international (jour/mois/année) 21/07/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 21/07/1999

Déposant

CENTRE NATIONALE DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 3 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la langue, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.



la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.

- b. En ce qui concerne les séquences de nucléotides ou d'acides aminés divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :



contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.



déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.



remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.



La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.



La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2.



Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche (voir le cadre I).

3.



Il y a absence d'unité de l'invention (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,



le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°



suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

D	Internationale No
I	R 00/02122

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE CIB 7 C07C211/09 C07C327/30 C07C323/27 C07C323/59 C07D277/22 C07D277/24 C07D277/30 C07D295/14 A61K31/14 A61K31/145 A61K31/425 A61P33/06 C07D327/06		
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement) CIB 7 C07C C07D A61K A61P		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés) BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ, CHEM ABS Data, EPO-Internal		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	MARTI, JOSEP ET AL: "Introduction to a rational design of chiral thiazolium salts" TETRAHEDRON LETT. (1993), 34(3), 521-4, XP002141680 page 524; figure 4	15
A	--- US 3 278 537 A (HIKOICHI HAGIWARA) 11 octobre 1966 (1966-10-11) exemples	1,8
X	--- US 3 131 220 A (CH. L. ZIRKLE) 28 avril 1964 (1964-04-28) revendications; exemples 2,5,6,8,11,13,14 --- -/--	1,2,5
<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents </div> <div> <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe </div> </div>		
<div style="display: flex;"> <div style="width: 50%;"> ° Catégories spéciales de documents cités: *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée </div> <div style="width: 50%;"> *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets </div> </div>		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée <div style="text-align: center; font-weight: bold;">21 novembre 2000</div>		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale <div style="text-align: center; font-weight: bold;">29/11/2000</div>
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Fonctionnaire autorisé <div style="text-align: center; font-weight: bold;">Pauwels, G</div>

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 55, no. 12, 12 juin 1961 (1961-06-12) Columbus, Ohio, US; R.R. MITCHELL: "The intestinal absorption of some omega-haloalkylamines and their quaternary analogs" colonne 11643g; XP002141681 abrégé & J. PHARMACOL. EXPTL. THERAP., vol. 131, 1961, pages 334-340, ---	1,2,5, 20,21
A	FR 2 751 967 A (VIRBAC SA) 6 février 1998 (1998-02-06) revendications ---	1,20,21
X	F. LOPEZ-CALAHORRA ET AL.: "Use of 3,3'-polymethylene-bridged thazolium salts plus bases as catalysts of benzoin condensation and its mechanistic implications: Proposal of a new mechanism in aprotic conditions" HETEROCYCLES, vol. 37, no. 3, 1994, pages 1570-1597, XP002141688 page 1595 -page 1596 ---	15
X	D.D.LIBMAN ET AL.: "Somes bisquaternary salts" JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, 1952, pages 2305-2307, XP002141689 LETCHWORTH GB page 2306 -----	15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

In
F
nal Application No
R 00/02122

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3278537 A	11-10-1966	BE 647159 A DE 1470368 A FR 1403095 A CH 465618 A	27-10-1964 11-02-1971 29-10-1965
US 3131220 A	28-04-1964	NONE	
FR 2751967 A	06-02-1998	BR 9710629 A CN 1232388 A EP 0917465 A WO 9804252 A US 6096788 A	17-08-1999 20-10-1999 26-05-1999 05-02-1998 01-08-2000

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

10/031,486

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference CP/AC 59.828	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/02122	International filing date (day/month/year) 21 July 2000 (21.07.00)	Priority date (day/month/year) 21 July 1999 (21.07.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C07C 211/09		
Applicant CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (C.N.R.S.)		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.	
2. This REPORT consists of a total of <u>5</u> sheets, including this cover sheet.	
<input checked="" type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u>14</u> sheets.	
3. This report contains indications relating to the following items:	
I	<input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report
II	<input type="checkbox"/> Priority
III	<input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
IV	<input type="checkbox"/> Lack of unity of invention
V	<input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
VI	<input type="checkbox"/> Certain documents cited
VII	<input type="checkbox"/> Certain defects in the international application
VIII	<input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 16 November 2000 (16.11.00)	Date of completion of this report 10 December 2001 (10.12.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/02122

I. Basis of the report

1. With regard to the **elements** of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
 pages 1, 3-60, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages 2, filed with the letter of 30 October 2001 (30.10.2001)
- ☒ the claims:
 pages 22, 23, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages 1-21, filed with the letter of 30 October 2001 (30.10.2001)
- ☒ the drawings:
 pages 1/6-6/6, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/02122

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-21	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

D3: US-A-3 131 220 (CH. L. ZIRKLE) 28 April 1964 (1964-04-28)

D4: FR-A-2 751 967 (Virbac SA)

D6: F. LOPEZ-CALAHORRA ET AL.: 'Use of 3,3'-polymethylene-bridged thazolium salts plus bases as catalysts of benzoin condensation and its mechanistic implications: Proposal of a new mechanism in aprotic conditions' HETEROCYCLES, vol. 37, no. 3, 1994, pages 1570-1597, XP002141688.

1. The subject matter of Claim 1 which has been delimited with regard to document D3 is novel. The same applies to the subject matter of Claim 14 which has been delimited with regard to document D6.

The aim of the present invention is to provide precursors of antimalarial drugs. This problem is solved by the compounds of formula I used in the method of Claim 20 as well as the novel compounds of formula (I)-(VI) of Claims 15-18 and the compositions of Claims 19 and 21.

These solutions are not suggested by the available prior art, particularly document D4 relating to the same technical problem.

Therefore, present Claims 1-21 meet the requirements of PCT Article 33(2) and (3).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

Contrary to the requirements of PCT Rule 5.1(a)(iii), the description is not consistent with the claims.